Aus dem Medizinischen Institut für Umwelthygiene
an der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. med. H.-W. Schlipköter)

Fibrogene Effekte von Grubenfeinstäuben und deren Beeinflussung im Tierexperiment durch PVNO

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Ulrike Metz

1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535714_0116

Aus dem Medizinischen Institut für Umwelthygiene
an der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. med. H.-W. Schlipköter)

Fibrogene Effekte von Grubenfeinstäuben und deren Beeinflussung im Tierexperiment durch PVNO

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Ulrike Metz

1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität

Düsseldorf

Der Rektor
der Universität

gez. Prof. Dr.Arnold

I. Berichterstatter:
gez. Prof.Dr.Schlipköter

II. Berichterstatter:
gez. Prof.Dr.Jansen

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	5
II.	Material und Methoden	12
III.	Ergebnisse	16
	1. Untersuchungen zur unterschiedlichen Aggressivität von Grubenstäuben	16
	2. Untersuchung zur Beeinflussung der Bildung quarztypischer Areale durch PVNO	17
IV.	Diskussion	22
V.	Zusammenfassung	27
VI.	Anhang (Tabellen und graphische Darstellungen	28
VII.	Literaturverzeichnis	3o

1. Einleitung

Die Einatmung von Staub mit Ablagerung in der Lunge führt zu Gewebsveränderungen, die als Pneumokoniose bezeichnet werden. Die Art der Gewebsreaktion in der Lunge hängt ab von der chemischen Zusammensetzung des eingeatmeten Staubes, der Teilchenstruktur, sowie der Menge und Dauer der Staubexposition (44).

Kieselsäurehaltiger Staub führt an der Ablagerungsstelle zu einer Bindegewebsreaktion, deren Entstehen über eine Zellschädigung eingeleitet wird.

Das auslösende Moment für die Schädigung einer Zelle scheint eine direkte Interaktion zwischen Quarzoberfläche und biologischen Strukturen, wie z.B. Zellmembranbestandteilen und Zelleiweißen, zu sein. Am Ende eines solchen Vorganges zeigt sich als Resultat der Zytotoxizität des Quarzes eine erhöhte Permeabilität der Zellmembran (9).

Zur Erklärung der Zellschädigung durch die Oberfläche des Quarzes postulierten STÖBER und BAUER 1958 und 1959, NASH et al. 1966 und ALLISON et al. 1966, 1967 und 1971 eine mögliche Wasserstoffbrückenbildung der oberflächlichen Hydroxylgruppen des Quarzes mit den sekundären Aminogruppen der Zelleiweiße, wobei diese Reaktion zu einer Proteindenaturierung führt. Ebenso denkbar ist aber auch eine Wechselwirkung zwischen der Quarzoberfläche und quaternären Stickstoff- und Phosphatesterstoffen von Phospholipiden der Zellmembranen (9).

Eine Weiterentwicklung dieser Oberflächentheorie schlugen ROBOCK und KLOSTERKÖTTER 1967 vor. Nach

ihrer Auffassung können sowohl Molekülkomplexe biologischer Membranen als auch Quarzstäube von ihren physikalischen Eigenschaften her als Halbleiter angesehen werden. Aus der Wechselbeziehung zwischen Membran und Quarz resultiert ein Elektronentransfer innerhalb dieser beiden Halbleitersysteme, der kausal mit der Veränderung der Membranpermeabilität zusammenzuhängen scheint (35).

Im Lichte dieser Erkenntnisse kann man die Pathogenese der Silikose in folgende Einzelschritte aufgliedern: Quarz wird nach der Penetration zunächst an den Alveolenwänden deponiert und anschließend von Alveolarmakrophagen aufgenommen. Als Ausdruck einer Schädigung der Phagolysosomenmembran, die wahrscheinlich auf die beschriebene Kontaktkatalyse im Sinne der Oberflächentheorie zurückzuführen ist, treten hydrolytische Enzyme in das Zytoplasma über und leiten den Zelltod ein. Die untergegangene Zelle wird nebst Quarzstaub rephagozytiert (5, 19). In vitro-Studien haben gezeigt, daß bei der Makrophagenzerstörung ein Faktor freigesetzt wird, der Fibroblasten zur Kollagenbildung stimuliert (17). Im Rahmen dieser Untersuchungen konnte man z.B. sehen, daß jeder Makrophage, der Quarz phagozytiert hatte, von Kollagenfibrillen umgeben war (15). Das gebildete Kollagen wird später hyalinisiert. Vor diesem Hintergrund erscheint es verständlicher, daß man bei einer voll ausgebildeten Silikose in der Lunge fibrotische Granulome und hyaline Schwielen findet.

Ein solcher Krankheitsprozess findet aber nicht nur in den Bronchioli und Alveolen statt, sondern auch im lymphatischen Gewebe, in welches die quarzhaltigen Makrophagen transportiert werden (16, 18).

Aus diesem Grunde sind bei der Silikoseerkrankung sowohl die Lungen als auch die regionären Lymphknoten von den fibrotischen Veränderungen betroffen.

Bei epidemiologischen Untersuchungen fand man, daß das Vorkommen der Kohlenhauer-Pneumokoniose von Bergwerk zu Bergwerk stark variierte. In gleicher Weise unterschied sich das Vorkommen der progressiven massiven Fibrose (PMF), der schweren Form der Anthrakosilikose, zwischen verschiedenen Gruben und Ländern. So muß man beispielsweise eine besonders hohe Anzahl von Krankheitsfällen an der progressiven massiven Fibrose in Süd-Wales verzeichnen (3, 9, 29, 36).

Zunächst konnte man bei diesen Untersuchungen jedoch keinen deutlichen Zusammenhang zwischen erhöhtem Pneumokonioserisiko und Quarzgehalt der Kohle feststellen (8). Man fand im Gegenteil sogar ähnlich pathologische Veränderungen, wie sie der Kohlenhauerpneumokoniose entsprechen, auch bei Kohlenstoffelektrodenarbeitern. Bei diesen Arbeitern enthält der inhalierte Staub zwar Koks- und Anthrazitbestandteile, jedoch keinen Quarz (48).

Auch bei Untersuchungen von Bergleuten verschiedener Gruben konnte eher eine geringere Pneumokoniosehäufigkeit bei zunehmendem Quarzgehalt gefunden werden (23). Deutlicher war der Zusammenhang zwischen Alter der Gruben und Erkrankungshäufigkeit an Pneumokoniose. So ergaben Untersuchungen, daß Feinstaub von jüngeren Gruben aggressiver wirkt als Staub älterer Gruben. Bei dieser Feststellung muß beachtet werden, daß mit zunehmendem Alter der Kohle der Inkohlungsgrad steigt, während der Quarzgehalt abnimmt; Kohlen aus jüngeren Gruben weisen also immer einen höheren Quarzgehalt auf. Nach diesen Untersuchungen war man der Auffassung, daß das Pneumokonioserisiko auf keinen Fall nur in Zusammenhang mit dem Quarzgehalt der Kohle gesehen werden durfte, sondern man postulierte einen bisher unbekannten Faktor, der mit dem geologischen Alter der Gruben einhergehen soll (21, 22, 23, 24, 25, 26, 27).

Untersuchungen von Lungen verstorbener Bergleute zeigten dann jedoch einen Zusammenhang zwischen Quarzgehalt und Schwere der Pneumokonioseerkrankung. Dabei war die Erkrankung umso stärker ausgeprägt, je höher der Staubgehalt der Lungen war. Zwischen der Staubzusammensetzung in den PMF-Schwielen und dem übrigen Lungengewebe bestand kein Unterschied. Wohl aber unterschied sich die Staubzusammensetzung des Lungenstaubes von der des ursprünglichen Grubenfeinstaubes. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sprachen für eine unterschiedliche Elimination für Quarz und Kohlebestandteile, wobei die Ausscheidung für Kohlebestandteile proportional höher liegen muß - oder anders ausgedrückt: die Lunge scheint Quarz schlechter eliminieren zu können als Kohlenstaub (8, 11, 3o, 31, 32).

Auf dem Boden dieser Untersuchungen wurde vom Steinkohlenbergbauverein Essen ein sogenanntes "R1-Programm" durchgeführt, dessen Resultate 1975 feststanden. Im Rahmen dieses Programmes wurden verschiedene atembare Feinstaubproben aus dem Untertagebau hinsichtlich ihrer Aggressivität in vitro an Zellen und in vivo an Tieren geprüft. Auch hier konnte wieder festgestellt werden, daß die Toxizität der Feinstaubproben außerordentlich unterschiedlich war (8). Bei der tierexperimentellen Untersuchung dieser Stäube bediente man sich des sogenannten Lymphknotentestes (SCHLIPKÖTER et al., 1971; WEBER et al., 1973).

Mittels dieses Testes ist es möglich, schon sehr frühzeitig Gewebsreaktionen, wie sie durch Grubenstäube verursacht werden, zu erfassen. Dabei geht man im einzelnen folgendermaßen vor: Nachdem man Ratten intraperitoneal quarzhaltige Mischstäube verabreicht hat, zeigt sich eine deutliche Gewebsreaktion zunächst in den Lymphknoten. Diese Reaktion trat bei reinem Quarz viel früher

und ausgedehnter auf, so daß man auf eine quarztypische Reaktion schließen konnte (4o).

Auffallend war, daß diese Veränderungen besonders in den Intermediärzonen der betroffenen Lymphknoten in der Nähe von Staubablagerungsbezirken, auftraten. Durch das hyaline, zellarme Aussehen dieser Areale, grenzten sich die betroffenen Lymphknotenbezirke deutlich vom übrigen lymphatischen Gewebe ab und waren auch gut von Staubzellen zu unterscheiden.

Eine Analyse der physiko-chemischen Zusammensetzung dieser Lymphknotenanteile brachte hervor, daß einmal der Staubgehalt wesentlich geringer war als der der Staubzellen und, daß sie zum anderen doppelbrechende Substanzen enthielten. Man bezeichnet diese Gewebsveränderungen fortan als "quarztypische Knötchen" oder "quarztypische Areale" (QTA) (2o, 37, 4o).

Zur vollständigen Auswertung der Lymphknotenveränderungen gehören als weitere Bestandteile des sogenannten Lymphknotentestes weitere Parameter (2, 6, 7, 39, 45):

1. Größe des Lymphknotens.
2. Summe des Staubes im histologischen Abschnitt (= Staub absolut).
3. Prozentualer Staubanteil. Hier werden die Flächen gemessen, die vom Staub eingenommen werden.
4. Ausmaß der Feinverteilung (Dispersion) des Staubes als Maß der in vivo Toxizität (toxischer Staub ist dispergiert).
5. Absoluter Anteil der QTA (QTA absolut).
6. Prozentualer Anteil der QTA (QTA%).

Bei den Untersuchungen des oben erwähnten "R1-Programms" ergab sich, daß sowohl das Penetrationsvermögen der Stäube als auch die spezifische fibroblastische Aktivität

in Abhängigkeit von der Staubart unterschiedlich war. Hierbei wurde die fibroblastische Aktivität anhand des Auftretens von quarztypischen Arealen beurteilt (2, 39, 45).

Um die beschriebenen Untersuchungsergebnisse weiter verifizieren zu können, initiierte der Steinkohlenbergbauverein ein "R2-Programm" in dessen Rahmen die Probenzahl ausgeweitet werden soll, um eine bessere experimentelle Absicherung der ersten Versuchsergebnisse zu erreichen.

196o beschrieb SCHLIPKÖTER die silikosehemmende Wirkung von Poly-2-vinyl-pyridin-N-oxid (PVNO) (42, 43). Im geschilderten Lymphknotentest ließ sich nachweisen, daß die Gewebsreaktionen, die mit großer Wahrscheinlichkeit durch Quarzbeimengungen zum Kohlenstaub ausgelöst werden, durch PVNO unterdrückbar sind (38, 4o).

Die Wirkung des PVNO erklärt man sich über eine Inhibition der zelltoxischen Wirkung von Quarz auf Makrophagen und damit mittelbar auch auf den gesteigerten Kollagenmetabolismus. Die polymere Substanz wird zunächst durch Pinozytose in die Zelle aufgenommen und anschließend in den Lysosomen gespeichert. Die Aufnahme und Speicherung des PVNO kann von bisher quarzfreien Zellen ebenso durchgeführt werden, wie von Zellen, die bereits Quarz phagozytiert haben. Zu Anfang wurde die Veränderung der Permeabilität der Zell- und Lysosomenmembran als einleitender Faktor der zytotoxischen Wirkung des Quarzes beschrieben. Unter Einfluß von PVNO wird diese Störung der Zellmembranpermeabilität verhindert. Nachfolgende Reaktionen, wie etwa die Freisetzung des fibroblastenstimulierenden Faktors, werden durch diese Membranstabilisierung gestoppt. Das Poly-2-vinyl-pyridin-N-oxid übt also in erster Linie eine Schutzwirkung auf die Zellmembran aus (15).

Die Unterdrückung der Gewebsreaktion im Lymphknotentest unterstützt außerdem die These, daß es sich bei den beobachteten Knötchen in den Lymphknoten von Ratten, denen quarzhaltiger Staub verabreicht worden war, tatsächlich um quarztypische Reaktionen handeln muß.

Im Rahmen dieser Arbeit galt es einmal, die unterschiedliche Aggressivität zwischen Staubarten aus verschiedenen Zechen zu verifizieren.

Ein weiterer Punkt lag darin, die Beeinflussung der QTA-Bildung durch PVNO darzulegen. Bisher sind keine Untersuchungen zur Wirkung von PVNO auf die Zelle und das Tier im Zusammenhang mit Grubenfeinstäuben durchgeführt worden. Derartige Nachforschungen erscheinen aber nicht zuletzt deshalb angebracht, da nach wie vor 75% aller Silikosen ihre Ursache im Steinkohlenbergbau haben. Im Zusammenhang dieser Untersuchungen wurde sowohl die prophylaktische, wie auch therapeutische Wirkung des PVNO untersucht.

Ein drittes Ziel dieser Arbeit war es dann noch, Möglichkeiten zur Vereinfachung der morphometrischen Verfahren des Lymphknotentestes aufzuzeigen.

Material und Methoden

Die Versuchsserie umfaßte drei Versuchsgruppen (Gruppe B, D und E). Während des gesamten Auswertevorganges waren diese Gruppen verschlüsselt, so daß dem Untersucher keinerlei Angaben über Quarz- und Mineralgehalt der verabreichten Grubenstäube sowie über die Gruppenzugehörigkeit bekannt waren.

Zum Nachweis der unterschiedlichen Aggressivität verschiedener Grubenstäube standen 13 Staubproben zur Verfügung (GST 1 bis 13). Angaben über Mineral- und Quarzgehalt sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Die jeweilige Staubproge wurde zehn weiblichen Wistar-Ratten intraperitoneal verabreicht. Das Ausgangsgewicht der Tiere betrug 14o bis 15o Gramm; die jeweilige Staubmenge 5o mg. Der Staub wurde in zwei Portionen zu je 25 mg aufgeteilt, in 5 ml aqu. dest. suspendiert und im Abstand von sieben Tagen appliziert.

Gruppe B: (Zur Ermittlung der unterschiedlichen Aggressivität der Stäube)

Jeweils zehn Tiere erhielten intraperitoneale Injektionen der Stäube GST 1 bis 13.
Die Gesamtversuchsdauer dieser Gruppe betrug 16 Monate.

Gruppe D: (Untersuchungen zum Nachweis der prophylaktischen Wirkung von Poly-2-vinyl-pyridin-N-oxid)

Vor der Injektion bestimmter Staubproben (GST 5, 6, 7, 8, 1o und 13) erhielten die Tiere prophylaktisch eine Intraperitonealinjektion von 2%igem PVNO. Die Menge des verabreichten PVNO betrug 2oo mg/kg Körpergewicht.
Nach Ablauf von acht Versuchsmonaten erhielten die Tiere

dieser Gruppe eine weitere Injektion von 2oo mg/kg Körpergewicht des PVNO.
Die Versuchsdauer dieser Gruppe betrug ebenfalls insgesamt 16 Monate.

Gruppe E: (Ermittlung der therapeutischen Wirkung von PVNO)

Die Tiere dieser Versuchsgruppe erhielten ebenfalls zwei Portionen à 5o mg der Staubproben (GST 5, 6, 7, 8, 1o und 13) im Abstand von sieben Tagen intraperitoneal verabreicht. Nach 14 Versuchsmonaten applizierte man diesen Tieren 4oo mg PVNO/kg Körpergewicht. Auch für diese Versuchsgruppe betrug die Gesamtdauer 16 Monate.

Am Ende der Versuchszeit wurden alle Tiere mit Äther narkotisiert und getötet. Anschließend entblutete man die Tiere und entnahm die mediastinalen Lymphknoten. Die Fixierung der Lymphknoten erfolgte in Bouin'scher Lösung. Alle Lymphknoten eines Tieres wurden en bloc in Paraffin eingebettet.

Nach Fixierung und Einbettung wurden die Lymphknoten in Stufen geschnitten. Die 7 µm dicken Schnitte wurden mit Hämatoxilin-Eosin gefärbt.
Die spätere Auswertung erfolgte an dem Schnitt, der die maximale Lymphknotenfläche ergab. Von zwei Gruppen erfolgte auch eine Auswertung zusätzlicher Stufenschnitte.

Methodik der quantitativen Auswertung:

Für die Auswertung der Lymphknoten wurde eine vollständig neue Meßkonzeption entwickelt. Während in der anfangs erwähnten R1-Studie die Auswertung der Lymphknoten hinsichtlich der Staubanteile und Größe der quarztypischen Areale mittels Punkt-Treffer-Methode erfolgte, wurden für diese Arbeit die spezifischen Flächenanteile am Lymphknotenschnitt mit Hilfe des Gerätes MOP AM 03 (Kontron) ausgewertet. Bei diesem Gerät handelt es sich um ein elektronisches Planimeter, das aus Koordinatenaufnehmer und eingebautem Mikroprozessor besteht.

Über ein Tastenfeld lassen sich verschiedene Meßfunktionen (z.B. Fläche, Länge, Koordinaten, Winkel, maximaler Durchmesser usw.) auswählen, die bei einem einmaligen Meßvorgang in verschiedenen Zählkanälen zwischengespeichert und wahlweise aufsummiert werden.

Zur Messung bedient man sich eines Abtasters (eines sogenannten Cursors), welcher ein Fadenkreuz und eine Leuchtdiode besitzt. Die Leuchtdiode wird in den mikroskopischen Schnitt eingespiegelt und die zu messenden Strukturen des Schnittes auf einem magnetisierten Zeichentablett vom Untersucher mit dem Cursor nachgezeichnet.

Während des Umfahrens werden die xy-Koordinaten des Cursors aufgenommen und im Mikroprozessor Z 8o des MOP AM 03 hinsichtlich verschiedener morphometrischer Daten verrechnet.

Am Ende einer jeden Messung erfolgt ein Datenübertrag auf die im Institut stehende Großrechenanlage DEC 1o. Die Daten werden tier- und gruppenweise formatiert und anschließend, nach Beendigung jeder Auswertung, auf das Video-Terminal zur Rückkontrolle sichtbar gemacht. Gleichzeitig erfolgt eine statistische Auswertung unter den

später im Text angegebenen Kriterien. In dieser Weise wurde eine Befundung aller Lymphknotenpakete von insgesamt 245 Tieren mit 1o25 Lymphknoten vorgenommen.

Der Vorteil der hier dargestellten Konzeption besteht vor allen Dingen darin, daß während des gesamten Auswertevorganges, nach Eingabe der Versuchsnummer, der Verlauf der Befunderstellung vollständig durchsichtig ist und keine weiteren schriftlichen Protokollarbeiten vorgenommen werden müssen.

Auf diese Weise kann bei der Durchführung der morphometrischen Analysen eine wesentliche Zeitersparnis erreicht werden. Überschlägige Berechnungen zeigten, daß bei den riesigen Datenmengen die üblichen Protokollarbeiten, die die eigentliche Befundung begleiten, etwa zwei Drittel der gesamten Auswertezeit ausmachen.

Ergebnisse

1. Untersuchungen zur unterschiedlichen Aggressivität von Grubenstäuben

Um die unterschiedliche Aggressivität der verschiedenen untersuchten Grubenstäube aufzuzeigen, bediente man sich des in der Einleitung beschriebenen Lymphknotentestes. Die Resultate dieses Testes sind in Tabelle 1 dargestellt. In drei Kolumnen erfolgte eine Auflistung der Ergebnisse hinsichtlich der absoluten Fläche quarztypischer Areale, hinsichtlich des relativen Gehaltes der Lymphknotenfläche an diesen quarztypischen Arealen und hinsichtlich der gemessenen Lymphknotenschnittflächen.

Die Mittelwertsunterschiede sind bei den absoluten quarztypischen Arealen außerordentlich hoch und umfassen fast zwei Größenordnungen. Die Lymphknotengröße im Schnitt variiert wesentlich weniger in Abhängigkeit von der Staubart. Es fällt außerdem auf, daß die Ergebnisse der quarztypischen Areale absolut und der Lymphknotenflächen nicht miteinander korrelieren. Eine statistische Überprüfung im Pearsonkorrelationstest ergab ein r^2 von o,oo1 bei n = 13.

Eingangs wurde der relative Gehalt quarztypischer Areale als Parameter der fibroblastischen Qualität der Stäube beschrieben. Anhand der Tabelle 1 kann man auch im Bezug auf diesen Parameter deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Staubproben feststellen. Der minimale Gehalt beträgt o,o4%, der maximale 1,63%.

Die statistische Überprüfung konnte aufgrund der Verteilung der F-Werte nicht über den Schaffeetest durchgeführt werden. Zur Überprüfung der statistischen Mittelwertsun-

terschiede bediente man sich deshalb des U-Testes nach Mann-Whitney. Die Ergebnisse des gruppenweisen Vergleiches aller Gruppen untereinander zu den verschiedenen Parametern sind in Tabelle 2, 3, und 4 aufgelistet.

Bewertet und in der Darstellung ausgedrückt wurden sie mit Signifikanzniveaus einer Irrtumswahrscheinlichkeit 5 bzw. 1%. Man erkennt, daß eine Reihe von Stäuben sich sowohl hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Lymphknotengröße als auch hinsichtlich ihrer spezifischen fibroblastischen Aktivität statistisch signifikant deutlich unterscheiden. Die Prüfung der Regression der Werte des Lymphknotentestes mit den mineralogischen Daten der Stäube ergab keine signifikanten Resultate.

2. Untersuchung zur Beeinflussung der Bildung quarztypischer Areale durch PVNO

Die Frage der Wirksamkeit von PVNO wurde auf zwei Ebenen gestellt. Auf der einen Seite wollte man die prophylaktische, auf der anderen Seite die therapeutische Wirkung eruieren.

Es wurde schon beschrieben, daß man aus diesem Grunde zwei Tiergruppen bildete. Tiere aus der Gruppe D erhielten vor der Staubapplikation und acht Monate nach Staubverabreichung Injektionen von PVNO, während Tiere aus der Gruppe E nur 14 Monate nach der Staubinjektion Gaben von PVNO erhielten.

Die Ausbildung der quarztypischen Areale ließ sich unter der prophylaktischen PVNO-Verabreichung deutlich hemmen. Ergebnisse zu dieser Fragestellung gehen aus der Tabelle 5 hervor. Man sieht, daß die Mittelwertsunterschiede für die Gruppe B teilweise erheblich sind.

Mit Ausnahme der Gruppen sechs und zehn sind die Unterschiede auch statistisch signifikant.

Anhand der Ergebnisse, die in der Tabelle aufgelistet sind, erscheinen die Unterschiede in der Gruppe E nicht so klar. Aus der Beschreibung der Meßmethode geht hervor, daß Flächenanteile von sogenannten quarztypischen Arealen gemessen wurden. Auf den Lymphknotenabschnitten waren helle Bezirke, die den quarztypischen Knötchen ähnlich sind, weiterhin sichtbar. Diese Areale wurden als quarztypische Areale flächenmäßig ausgewertet. Durch diesen Auswertevorgang werden nur geringe quantitative Unterschiede, wie sie aus der Tabelle 6 ersichtlich sind, zwischen den Gruppen B und E erkennbar, die sich statistisch nicht belegen lassen.

Bei der Betrachtung der entsprechenden hellen Bezirke im Lymphknoten fällt allerdings auf, daß diese sich deutlich qualitativ von den quarztypischen Arealen anderer Gruppen, beispielsweise der Gruppe B, unterscheiden.

Das hyaline, zellose Aussehen der Areale ist gewichen. An seine Stelle sind stark aufgelockerte Strukturen getreten, die von zahlreichen Makrophagen durchsetzt sind. Zur Verdeutlichung sollen Abbildung aus der Gruppe B und E dienen.

Abb. 1:

Quarztypische Areale im Lymphknotenschnitt eines Tieres der Gruppe B.

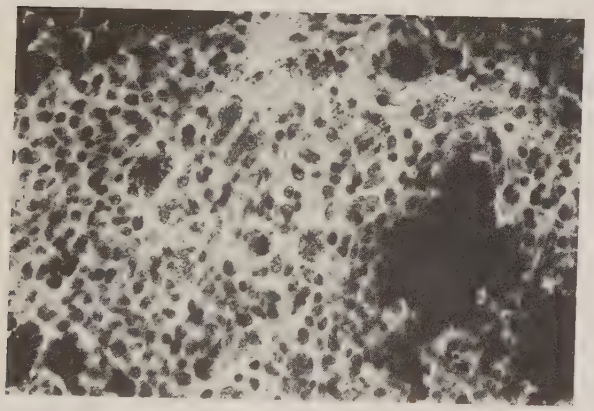

Abb. 2:

Veränderungen im Lymphknotenschnitt eines Tieres der Gruppe E, das therapeutisch mit PVNO behandelt wurde.

Bei einer qualitativen Beurteilung der histologischen Bilder kann durchaus eine therapeutische Beeinflussung der quarztypischen Areale abgeleitet werden. Die Beurteilung der quantitativen Ergebnisse bleibt unter dem gegebenen Tatbestand der Nichtvergleichbarkeit histologischer Bilder unbefriedigend.

3. Untersuchungen zur Feststellung von Möglichkeiten zur Vereinfachung der morphometrischen Verfahren

a) In laborinternen Vorversuchen war ermittelt worden, daß für die Auswertung der Parameter "quarztypische Areale" lediglich ein Schnitt pro Tier benötigt wird; eine weitere Hinzunahme der benachbarten Stufenschnitte erbrachte keine Verbesserung der Ergebnisse.

b) Zur Prüfung, inwieweit durch Ausmessung lediglich einer bzw. der beiden Lymphknotenflächen aus dem Lymphknotenpaket, die die meisten absoluten Anteile an quarztypischen Arealen enthalten, eine sichere Auswertung möglich ist, wurde dieser Maximalwert bzw. wurden diese beiden Maximalwerte aus der Datenmatrix extrahiert und mit dem arithmetischen Mittelwert aller Lymphknotenflächen des betreffenden Tieres verglichen. Eine statistische Testung erfolgte hierbei auf der Ebene der Tiere und nicht auf der Ebene der Gruppen; es wurden auch sämtliche Ergebnisse der drei Gruppen (B, C und E) für diese Auswertung hereingenommen. Für n = 96 Tiere ergaben sich in Abhängigkeit vom geprüften Parameter Korrelationskoeffizienten zwischen r = o,99 bis o,89 bei logarithmischer Darstellung der Ergebnisse. Einen guten Eindruck von der Güte der Übereinstimmung erhält man durch die kurven-

mäßige Darstellung des Vergleiches des größten Wertes gegen den Mittelwert der Lymphknoten des Tieres für die jeweiligen Parameter quarztypische Areale absolut und quarztypische Areale relativ (Abb. 1 und 2).

Als letztes wurde im Zusammenhang mit der methodischen Überarbeitung geprüft, inwieweit durch den Auswerter A erhobene Befunde sich durch die Ergebnisse eines weiteren Auswerters B reproduzieren lassen. Hierzu wurden die Lymphknoten der Tiere der Gruppen B1 und B8 einer Doppelauswertung unterzogen. Für den Parameter "relative quarztypische Areale" ergaben sich für die Gruppe B8 mit einem verhältnismäßig geringen Anteil der spezifischen Strukturen ein $r = o,8o$, $n = 9$, für die Gruppe B1 als einem Vertreter mit reichlich Anteilen der Strukturen ein $r = o,99$, $n = 8$. Dieses Ergebnis muß als gut betrachtet werden, wenn berücksichtigt wird, daß innerhalb der Versuchsgruppen verglichen und bewertet wurde.

Diskussion:

Die vorliegenden Ergebnisse sprechen für die schon früher geäußerte Auffassung (6), daß Feinstäube aus verschiedenen Zechen im Tierexperiment signifikant unterschiedlich aggressiv wirken. Man bediente sich zur Bestätigung dieser Auffassung des quantitativen Lymphknotentestes. Schon DOLGNER und Mitarbeiter (12) beschrieben, daß sich zur Klassifizierung von quarzhaltigen Mischstäuben histologische Schnitte von Rattenlymphknoten eignen. Der Lymphknotentest erweist sich bei dieser Auswertung deshalb als besonders günstig, da in seinem Rahmen, wie schon SCHLIPKÖTER und Mitarbeiter (38, 39, 41) zeigen konnten, selbst geringe Quarzbeimengungen erfaßt werden können. Gerade dies, eine nur geringe Quarzbeimengung, kommt bei den Grubenstäuben recht häufig vor. Allerdings ließ sich eine statistisch signifikante Abhängigkeit der Ergebnisse des Lymphknotentestes mit den mineralogischen Daten nicht finden. Möglicherweise muß für eine Untersuchung dieser Fragestellung ein größeres Staubkollektiv herangezogen werden.

Als erleichternd für die Auswertung dieser Arbeit wirkte der direkte Vergleich von Lymphknoten untereinander, die sich topographisch entsprechen, da sich durch diese Versuchsanordnung relativ geringe Unterschiede in der Gewebsreaktion deutlich aufzeigen lassen. Ein weiteres wichtiges Argument für den Lymphknotentest ist die relativ kurze Versuchsdauer von 16 Monaten, die noch gut innerhalb der Lebenszeit der Versuchstiere liegt. Die Entwicklung einer Anthrakosilikose beim Bergmann beansprucht ein bis drei Jahrzehnte. Die unterschiedliche fibroblastische Aktivität der Grubenstäube läßt sich mit Hilfe statistischer Verfahren auf einem Signifikanzniveau von teilweise $p = o,o1$ noch unterstreichen.

Im Hinblick auf die klinische Bedeutung dieser Untersuchungen, ist die möglichst frühzeitige experimentelle Erfassung der Gewebsveränderungen auf quarzhaltigen Mischstaub von größter Wichtigkeit, da unter Umständen durch eine gezielte Arbeitseinsatzlenkung die Wahrscheinlichkeit der Erkrankungsmanifestation über eine vernünftige Risikomischung günstig beeinflußt werden kann.

Betrachtet man die Resultate unter dem Aspekt des Verhältnisses von quarztypischen Arealen zu Lymphknotenfläche, so stellt man fest, daß hier keine Korrelation besteht. Wie schon früher erwähnt ist die Bildung von quarztypischen Arealen ein Maß für die fibroblastische Aktivität eines Feinstaubes; die in den Tabellen auftretende Lymphknotenfläche steht stellvertretend für die Größe eines Lymphknotens. Besteht nun aber zwischen QTA-Bildung und Lymphknotenfläche kein Zusammenhang, wie man z.B. daran ersehen kann, daß dem größten Anteil quarztypischer Areale nicht die größte Lymphknotenfläche zuzuordnen ist, so dürfte es nicht möglich sein, die spezifische in vivo - Aggressivität von Grubenstäuben allein über die Lymphknotengewichte zu ermitteln, wenn man voraussetzt, daß sich Lymphknotengewicht und Lymphknotengröße proportional zueinander verhalten. Ein Verfahren, bei dem nur durch eine unterschiedliche Gewichtszunahme betroffener Organe auf eine unterscheidbare Staubtoxizität geschlossen wird (47), könnte deshalb möglicherweise zu irrelevanten Ergebnissen führen.

Durch die Ergebnisse zur Untersuchung von PVNO lassen sich frühere Befunde von SCHLIPKÖTER et al. (1971) bestätigen. Die fibroblastische Aktivität von Grubenstäuben läßt sich durch PVNO hemmen.

1971 zeigten GAUß, HILSCHER und SCHLIPKÖTER (14), daß PVNO auch Gewebsreaktionen beeinflußt, die durch Grubenstaub mit geringem Quarzanteil hervorgerufen werden. Im Rahmen dieser Untersuchungen ließ sich eine Beeinflussung der Gewebsveränderungen auf fibrogene Stäube für alle verabreichten Kohlenstaubproben ermitteln. Dabei zeigte sich der Schutzeffekt besonders eindrucksvoll nach prophylaktischer PVNO-Gabe. Schon bei der einfachen Durchmusterung der Präparate sieht man nur noch wenig oder keine quarztypischen Bezirke. Es fallen Konglomerate von Staubzellen auf, die hauptsächlich in den Marksträngen und Intermediärzonen der Lymphknoten liegen. Schon GAUß und HILSCHER konnten im Lymphknotentest 1972 nachweisen, daß quarzhaltiger Mischstaub nach PVNO-Behandlung wie Inertstaub abgelagert wird und, daß keine quarztypischen Zellhaufen mehr auftreten (13).

Neben diesem Befund, der bei der qualitativen Durchmusterung erhoben wurde, läßt sich quantitativ mittels Lymphknotentests eine deutlich geringere Anzahl quarztypischer Areale ermitteln.

Die therapeutische Wirkung des Poly-2-vinyl-pyridin-N-oxid läßt sich nicht so vorbehaltlos beweisen. Führt man sich noch einmal den Wirkungsmechanismus des PVNO vor Augen, so ist gleichfalls die Hemmung der Silikose durch diese polymere Substanz mittels Membranschutz und Inhibition des kollagenstimulierenden Makrophagenfaktors leicht erklärbar, während die Rückbildung des silikotischen Granuloms schwerer verständlich ist. GRUNDMANN und SCHLIPKÖTER (16) beobachteten nach intravenöser PVNO-Behandlung einer ausgebildeten Quarzstaubsilikose als Restzustand Staubzellgranulome mit schaumzelligen Histiozyten. WELLER (46) konnte zeigen, daß solche Schaumzellen gegen das Zentrum des hyalinen Granuloms vordringen und das hyaline Fasergewebe auflösen. Zur Deutung dieser Beobachtungen, kann man sich vorstellen, daß mit PVNO beladene Makrophagen in das Zentrum des hyalinen Knötchens eindringen und dort am Abbau des Kollagens mitwirken.

Die Erkenntnisse dieser Arbeit gehen nicht so weit, daß man GRUNDMANN, WELLER und SCHLIPKÖTER im einzelnen bestätigen könnte bzw. den Mechanismus des Kollagenabbaus näher im Zusammenhang mit durch Grubenstaub induzierten Silikosen darlegen könnte, doch zeigen sich Anhaltspunkte auch im Rahmen der hier durchgeführten Untersuchungen, die zur Unterstützung der aufgeführten These dienen können. Es muß auch bedacht werden, daß für die volle Regression der Veränderungen die Einwirkungszeit von PVNO zu kurz war.

Bei der Durchmusterung der betroffenen Lymphknoten waren noch helle Bezirke sichtbar, die sich deutlich vom übrigen Lymphknotengewebe abgrenzten. Diese veränderten Gewebsflächen gingen in die Messung und damit in die objektive Bewertung ein, obwohl sich an diesen Bezirken deutliche strukturelle Veränderungen im Vergleich zu den quarztypischen Arealen feststellen ließen. Auch hier war das hyaline Aussehen zum größten Teil gewichen und hatte einer großen Anzahl von Staubzellen Platz gemacht. Dieser qualitativ erhobene Befund könnte, wie schon oben aufgeführt, dafür sprechen, daß sich die Gewebsbezirke in einem morphologischen Umbau befinden. Hierbei wäre es nicht unwahrscheinlich, daß die quarztypischen Knötchen tatsächlich wie von GRUNDMANN, WELLER und SCHLIPKÖTER beschrieben, durch die Makrophageneinwirkung aufgelöst werden.

Dieser sicherlich interessante Aspekt im Hinblick auf die therapeutische PVNO-Anwendung muß durch spätere Versuche noch bestätigt werden.

Bis dahin bleibt es dahingestellt, inwieweit sich für die Kohlenhauerpneumokoniose therapeutische Ansatzpunkte aus diesen Resultaten ergeben. Andererseits sollte die eindeutig positive Beeinflussung der quarztypischen Gewebsveränderungen im prophylaktischen Bereich bei Über-

legungen zur vorsorglichen Anwendung des PVNO nicht unberücksichtigt bleiben. Denkt man darüber hinaus an den oft überaus ungünstigen Verlauf der progressiven massiven Fibrose (PMF), so sollte sicherlich auch schon heute für derartige Fälle eine therapeutische PVNO-Applikation in Betracht zu ziehen sein.

Anhand der beschriebenen Ergebnisse zum Auftreten der quarztypischen Areale nach Staubapplikation, sowie zum Ausbleiben der Reaktion bei prophylaktischer PVNO-Gabe, bzw. Auflösen derselben nach therapeutischer PVNO-Verabreichung, läßt sich eine weitere Auffassung früherer Arbeiten bestätigen. GAUß und HILSCHER beschrieben die quarztypischen Areale als spezifische Parameter für die fibroblastische Aktivität des Quarzstaubes (13). Die Bestätigung dieser Auffassung ist wichtig im Hinblick auf die Auswertung weiterer Arbeiten, da sich anhand dieser Resultate die Rechtfertigung für die Benutzung des quantitativen Lymphknotentestes ergibt.

Es darf hierbei aber nicht unerwähnt bleiben, daß diese Auswertemethode, trotz der im Text dargestellten Verbesserung der Gerätekonzeption, außerordentlich aufwendig ist. Die große Zahl der Lymphknoten sowie die Vielzahl der Tiere der verschiedenen Staubgruppen erforderten einen großen Arbeitsaufwand durch den Auswerter. Insofern erscheint das Arbeitsziel dieser Untersuchung zur weiteren Vereinfachung der Auswertemethode sehr wichtig zu sein. Die vorgestellten Ergebnisse können als Vorschlag für eine weitere Erleichterung zukünftiger Studien aufgefaßt werden.

Zusammenfassung:

In vielfachen epidemiologischen Untersuchungen war die unterschiedliche Toxizität von Grubenstäuben verschiedener Herkunft beschrieben worden.

Innerhalb der Versuchsanordnung dieser Arbeit konnten die Ergebnisse der betreffenden Voruntersuchungen bestätigt werden.

Poly-2-vinyl-pyridin-N-oxid hemmt in vivo die fibroblastische Aktivität von Feinstäuben, wenn es prophylaktisch verabreicht wird.

Bei therapeutischer Applikation dieser Substanz scheint eine Rückbildung der Gewebsschädigung möglich zu sein, wobei es nicht unwahrscheinlich ist, daß die durch Quarzstaub verursachten Gewebsveränderungen durch Makrophagen aufgelöst werden.

Da auch innerhalb der hier durchgeführten Versuchsanordnung die sogenannten "quarztypischen Areale" nach Applikation von quarzhaltigem Feinstaub auftraten, bzw. bei gleichzeitiger prophylaktischer PVNO-Behandlung nicht oder nur vermindert auffindbar waren, läßt sich bekräftigen, daß es sich bei diesen Veränderungen tatsächlich um quarztypische Reaktionen handeln muß.

Zur Auswertemethode läßt sich sagen, daß durch die Arbeit mit dem elektronischen Planimeter MOP AM 03 eine Verbesserung des Meßvorganges vorlag, daß aber sicherlich weitere Vereinfachungen noch möglich sind. Diese Erleichterungen können, gekoppelt mit einer deutlichen Zeitersparnis, in Zukunft dadurch erreicht werden, daß man lediglich die eine oder die beiden Lymphknotenflächen aus dem gesamten Lymphknotenpaket ausmißt, die die meisten absoluten Anteile an quarztypischen Arealen haben.

Staub-Nr.	Staubcode	Mineralgehalt%	Quarzgehalt%
1	137 E o2	23	2,2
2	137 E 22	23	1,3
3	32o E 22	1o	o,4
4	137 E 32	28	2,6
5	137 E 12	14	o,7
6	137 E 42	43	4,2
7	137 E 16	16	1,1
8	137 E 72	33	1,9
9	33o E 41	17	1,2
1o	137 E 62	31	2,5
11	1o8 E 52	54	5,6
12	137 E 52	31	2,5
13	32o E 42	33	1,9

Tab. 1:

Staubcode der Grubenfeinstäube entsprechend den Angaben des Steinkohlenbergbauvereins und entsprechende Staubnummer in der vorliegenden Versuchsanordnung; Angabe des Mineral- und Quarzgehaltes der Stäube in Spalte 3 und 4

		n Tiere	QTA abs. ($1 \times 10^{-3} mm^2$) $\bar{x}$	5%	QTA rel. (./.) $\bar{x}$	LK area (mm^2) $\bar{x}$	5%
GST	1	8	52,3	87	1,15	5,85	28
	2	7	29,8	114	o,95	3,76	43
	3	1o	43,7	83	1,34	5,16	1o7
	4	8	5,28	9o	o,18	4,98	46
	5	6	4,92	73	o,15	3,59	3o
	6	5	112,9o	1o5	1,63	6,64	27
	7	7	37,3o	1o4	o,67	5,62	52
	8	1o	28,8o	112	o,9o	4,85	1o3
	9	8	35,4o	56	1,o1	3,84	39
	1o	6	3,49	73	o,o4	9,13	65
	11	8	4,31	56	o,12	6,24	6o
	12	8	9,59	8o	o,21	7,o6	39
	13	5	22,17	88	o,51	3,32	44

Tab. 2:

Ergebnisse des quantitativen Lymphknotentestes
QTA = quarztypische Areale LK area = Lymphknotenschnittfläche

QTA abs.	GST NO									
a.u.		6	1	3	7	9	2	8	13	12
112	6									
52	1									
43	3									
37	7									
35	9									
29	2									
28	8	+								
22	13									
9	12	+	+	+		++				
5	4	+	+	+	+	+++			+	
4	5	+	+	+		++				
4	11	+	++	++	+	+++		+	+	
3	1o	+	+	+		++			+	

Tab. 3:

Signifikanz bei gruppenweisem Vergleich im U-Test;
+ p o,5; ++ p o,1; +++ p o,o1
QTA abs. = quarztypische Areale absolut, GST NO = Grubenstaubnummer nach Größe der QTA geordnet.

% QTA	GST No	6	3	1	9	2	8	7	13	12 .....
1,6	6									
1,3	3									
1,2	1									
1,1	9									
1,o	2									
o,9	8									
o,7	7									
o,5	13									
o,2	12	+		+	++	+	+		+	
o,2	4	+		+		++	+		+	
o,2	5				+	+	+		+	
o,1	11	+	+	+	++	++	+		++	
o,o4	1o	+		+	++	++	+		++	+

Tab. 4:

Signifikanz bei gruppenweisem Vergleich im U-Test;
+ p o,5; ++ p o,1;

%QTA relativer Gehalt quarztypischer Areale; GST No Grubenstaubnummer, nach relativem Gehalt an QTA geordnet.

LK Area	GST No	1o	12	6	11	1	7
9,1	1o						
7,1	12						
6,7	6						
6,2	11						
5,9	1						
5,6	7						
5,2	3						
5,o	4						
4,9	8	+	+				
3,8	9	++	++	++		+	
3,8	2	+	++	+		+	
3,6	5	+	++	++		+	
3,3	13	+	+	+		+	

Tab. 5:

Lymphknotenfläche LK area; gruppenweiser Vergleich im U-Test
+ p o,5; ++ p o,1.

	n Tiere	B	D	E
GST 5	6	o,15	o,oo15	o,o92
GST 6	5	1,63	o,186	4,13 +
GST 7	7	o,67	o,oo31	o,58 +
GST 8	1o	o,9o	o,o29	o,161
GST 1o	6	o,o42	o,oo5	o,123 +
GST 13	5	o,5o6	o,ooooo8	o,1o9

Tab. 6:

Gruppe B Kontrolle; Gruppe D prophylaktische PVNO-Applikation; Gruppe E therapeutische PVNO-Applikation
+ = QTA von zahlreichen Makrophagen durchsetzt, offensichtlich in Umwandlung begriffen.

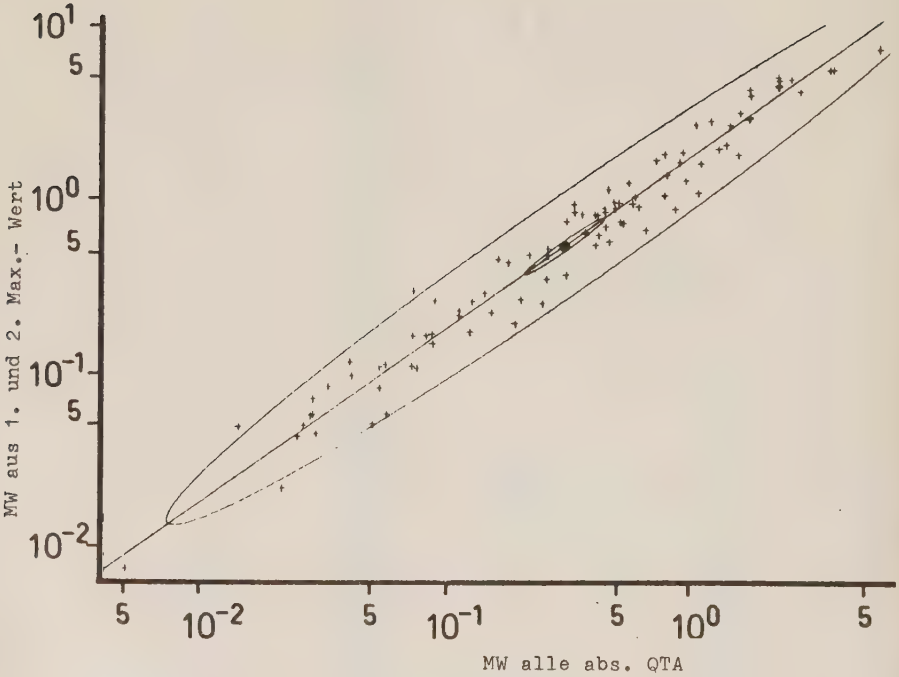

Abb. 1:

Vergleich der Ergebnisse bei Berechnung des Mittelwertes aus allen Lymphknoten pro Tier mit dem Mittelwert der beiden Lymphknoten mit der größten Menge an abs. QTA

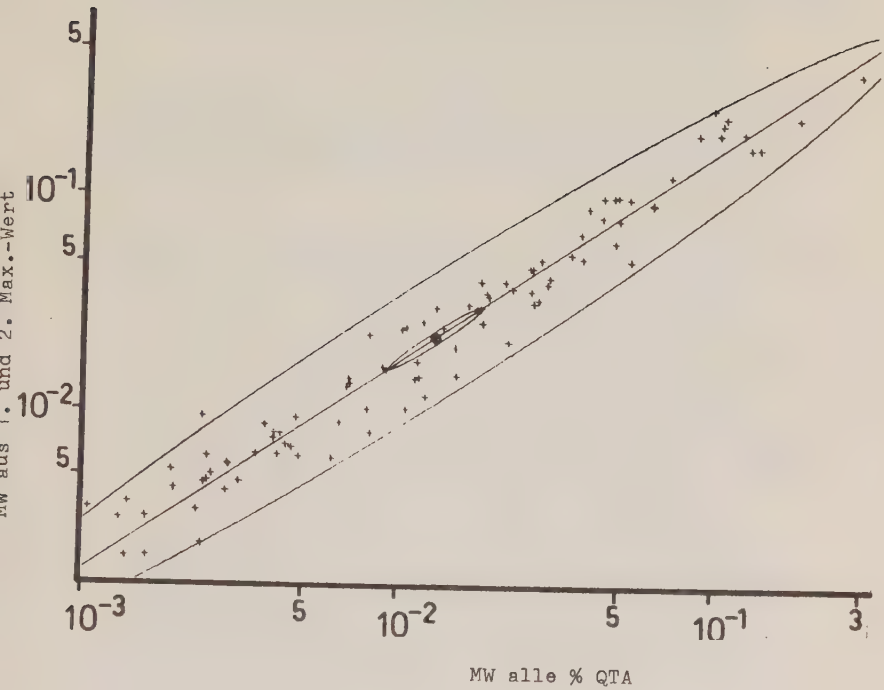

Abb. 2:

Vergleich der Ergebnisse bei Berechnung des Mittelwertes aus allen Lymphknoten pro Tier mit dem Mittelwert der beiden Lymphknoten mit der größten Menge an relativen QTA

Literaturverzeichnis

1. Beck, E.G., Antweiler, H., Schiller, R.: Morphologische, funktionelle und biochemische Untersuchungen über die Wirkung von Polyvinylpyridin-N-oxid. Beitr. Silikose-Forschung, S-Bd. Grundfragen Silikoseforschung 6. Buchdruckerei und Verlag Hermann Bösmann GmbH, Detmold (1965), 233-244.

2. Beck, E.G., Robock, K., Grünspan, M. und Manojlovic, N.: Vergleichende Untersuchungen über die biologische Wirkung von Stäuben aus dem Ruhrkarbon. Ergebn. Unters. Staub-Silikosebekämpfung im Steinkohlenbergbau, Bd 9.- Verlag Glückauf GmbH, Essen (1975), 131-135.

3. Bergmann, I., Casswell, C.: Lung dust and lung iron contents of coal workers in different coal fields in Great Britain. Brit. J. industr. Med., 29 (1972), 16o-168.

4. Bruch, J.: Submikroskopische Beobachtungen nach kurzzeitiger Applikation von Poly-2-vinylpyridin-N-oxid. Fortschritte der Staublungenforschung, Bd 2. Hrsg. H. Reploh, H.J. Einbrodt.- Niederrheinische Druckerei Dinslaken (1967), 273-276.

5. Bruch, J.: Über die Ultrastruktur einer neuen Membranorganelle und ihre Funktion während der Phagocytose von Quarz. Virchows Arch., Abt. B, Zellpath. (197o), 166-182.

6. Bruch, J., Seperhmanesch, A., Hilscher, W. und Krämer, U.: Staubverteilung und Staubmenge im histologischen Schnitt als Maß der in vivo-Zytotoxizität. Ergebn. Unters. Staub-Silikosebekämpfung im Steinkohlenbergbau, Bd 1o.- Verlag Glückauf GmbH, Essen (1975), 167-171.

7. Bruch, J., Hilscher, W., Krämer, U.: Pathogenicity to animals of fine dusts from Ruhr Mines. Inhaled Particles and Vapours IV (Part 1). Proceedings of an International Symposium, Edinburgh, 22-26 Sept. 1975, Ed. by Walton, W.H.- Pergamon Press (1977), 373-378.

8. Bruch, J.: Epidemiologische und experimentelle Untersuchungen zur Bedeutung des Quarzes in Grubenfeinstäuben für die Kohlenhauer-Pneumokoniose. Lufthygiene und Silikoseforschung, Jahresbericht 1975, Bd 8.- Verlag Girardet, Essen (1976), 17o-182.

9. Bruch, J.: Experimentelle Grundlagen über die Wirkung silikogener Stäube.
Handbuch der Inneren Medizin, Bd IV/1 - Pneumokoniosen - Hrsg. Ulmer, W.T. und Reichel, G.- Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1978), 135-156.

1o. Cochrane, A.L.: Epidemiology of coal worker's pneumokoniosis.
Industrial Pulmonary diseases: A symposium held at the Postgraduate Medical School of London. 18-2o Sept. 1957 and 25-27 March 1958.- London, J.and A. Churchill (196o), 221-231.

11. Davis, J.M.G., Ottery, J., and Le Roux, A.: The effect of quartz and other non coal dusts in coalworkers' pneumoconiosis.
Inhaled Particles and Vapours IV (Part 2). Proceedings of an International Symposium, Edinburgh, 22-26 Sept. 1975. Ed. by Walton, W.H.- Pergamon Press (1977), 372-38o.

12. Dolgner, R., Schlipköter, H.-W., Leiteritz, H.: Bedeutung des Inkohlungsgrades und der Tonminerale für die Gewebsreaktion auf Quarz.
Ergebn. Unters. Staub-Silikosebekämpfung im Steinkohlenbergbau, Bd 7.- Verlag Bösmann, Detmold (1969), 45-49.

13. Gauß, G., Hilscher, W.: Die Reaktion von Lymphknoten auf feste Partikel.
The VII. International Symposium on Laboratory Animals vom 3.-7. Mai 1971 in Hrubá bei Turnov (CSSR). I. and II. Section.- (Prag): Verlag der Tschechischen Hochschule f. Landwirtschaft (1972), 145-157.

14. Gauß, G., Hilscher, W., Schlipköter, H.-W.: Histologische und autoradiographische Untersuchungen zur Hemmwirkung von Polyvinylpyridin-N-oxid (PVNO) in den Lymphknoten der Ratte nach Gabe von quarzhaltigen Mischstäuben.
The IV. International Pneumoconiosis Conference, Bucharest, 27 September - 2 October, 1971.- Apimondia Publishing House, Bucharest-Romania (1972), 3o4-3o8.

15. Grünspan, M., Schlipköter, H.-W.: Wechselwirkung zwischen Poly-2-vinylpyridin-N-oxid (PVNO oder P2o4), Quarz und Zelle. Ein Beitrag zum Wirkungsmechanismus von PVNO bei der Silikose.
Lufthygiene und Silikoseforschung, Jahresbericht 1973, Bd 6.- Verlag Girardet, W., Essen (1974), 136-158.

16. Grundmann, E., Schlipköter, H.-W.: Über die Rückbildung experimenteller silikotischer Granulome unter Polyvinyl-pyridin-N-oxid.
Verh.Dtsch.Ges.Path., 53 (1969), 367-37o.

17. Heppleston, A.G., Styles, J.A.: Activity of a macrophage factor in collagen formation by silica. Nature (Lond.) 214 (1967), 521-522.

18. Heppleston, A.G.: The fibrogenic action of silica. Brit. Med. Bull. (1969), 25-282.

19. Karrer, H.E.: An electronenmicroscopic study of the structure of pulmonary capillaries and alveoli of the mouse. Bill Johns Hopkins Hosp., 98 (1956), 65-83.

2o. Klosterkötter, W., Schlipköter, H.-W., Schiller, E., Thaer, A.: Untersuchungen zur Schaffung von Unterlagen für Staubgrenzwerte. Ergebn. Unters. Staub-Silikosebekämpfung im Steinkohlenbergbau, Bd 2.- Buchdruckerei und Verlag Hermann Bösmann GmbH, Detmold (196o), 15-36.

21. Klosterkötter, W., Robock, K.: Zur Bestimmung der Dehydrogenase-Aktivität als Maß für die cytopathogene Wirkung von Stäuben. Ergebn. Unters. Staub-Silikosebekämpfung im Steinkohlenbergbau, Bd 6.- Buchdruckerei und Verlag Hermann Bösmann GmbH (1967), 51-54.

22. Laufhütte, D.W., Robock, K., Klosterkötter, W.: Untersuchungen über die cytotoxische Wirkung von Grubenstäuben aus dem Saarkarbon. Ergebn. Unters. Staub-Silikosebekämpfung im Steinkohlenbergbau, Bd 8.- Verlag Glückauf,Essen (1971), 131-138.

23. Reisner, M.T.R., Robock, K.: Results of epidemiological and mineralogical and cytotoxical studies on the pathogenicity of coal mine dusts. Inhaled Particles and Vapours (Part 2). Proceedings of an International Symposium, Edinburgh, 22-26 Sept. 1975. Ed. by Walton, W.H.- Pergamon Press (1977), 7o3-715.

24. Reisner, M.T.R.: Untersuchung über die Beziehung zwischen der Staubexposition und der Pneumokonioseentwicklung im Ruhrkohlenbergbau mit einem Vorschlag für die Arbeitseinsatzlenkung. Beitr. Silikose-Forsch., 95 (1968), 1-112.

25. Reisner, M.T.R.: Results of epidemiological studies of pneumoconiosis in West German coal mines. Inhaled Particles and Vapours III. Proceedings of an International Symposium, 14-23 Sept. 197o. Ed. by Walton, W.H.- Old Woking/Surrey: Unwin Brothers Ltd. (197o),921-929.

26. Reisner, M.T.R.: Die Verbreitung der Pneumokoniose im Vergleich zu den Staubverhältnissen in verschiedenen Flözhorizonten des Ruhrgebietes.
Ergebn. Unters. Staub-Silikosebekämpfung im Steinkohlenbergbau, Bd 8.- Verlag Glückauf, Essen (1971), 215-219.

27. Reisner, M.T.R.: Messung des Feinstaubes mit verschiedenen gravimetrischen Probenahmegeräten im Steinkohlenbergbau.
Ergebn. Unters. Staub-Silikosebekämpfung im Steinkohlenbergbau, Bd 1o.- Verlag Glückauf, Essen (1975), 89-1oo.

28. Reisner, M.T.R.: Pneumokoniose und Staubexposition - Epidemiologische Untersuchungen im Ruhrbergbau über einen Zeitraum von 14 Jahren.
Ergebn. Unters. Staub-Silikosebekämpfung im Steinkohlenbergbau, Bd 1o.- Verlag Glückauf,Essen (1975), 2o9-231.

29. Reisner, M.T.R.: Pneumoconiosis and dust exposure - results of an investigation of miners with a definite dust exposure for periods of 7 - 1o years.
Inhaled Particles and Vapours II. Proceedings of an International Symposium, Cambridge, 28 Sept. - 1 Oct. 1965. Ed. by Davies, C.N.- Oxford u.a., Pergamon Press (1967), 453-464.

3o. Reisner, M.T.R., Robock, K.: Untersuchungen über die spezifische Schädlichkeit von Feinstäuben aus dem Ruhrbergbau.
Ergebn. Unters. Staub-Silikosebekämpfung im Steinkohlenbergbau, Bd 1o.- Verlag Glückauf, Essen (1975), 145-154.

31. Reploh, H., Klosterkötter, W., Schlipköter, H.-W., Dhom, G., Schallock, G., Schulte, K.: Tierversuchsreihen mit dem Intratracheal- und Intraperitonealtest, 4. Serie.
Ergebn. Unters. Staub-Silikosebekämpfung im Steinkohlenbergbau, Bd 7.- Buchdruckerei und Verlag Hermann Bösmann GmbH, Detmold (1969), 37.

32. Robock, K. und Klosterkötter, W.: Untersuchungen über die cytotoxische Wirkung von Grubenstäuben aus Zechen des Ruhrgebietes.
Ergebn. Unters. Staub-Silikosebekämpfung im Steinkohlenbergbau, Bd 7.- Buchdruckerei und Verlag Hermann Bösmann GmbH, Detmold (1969), 61.

33. Robock, K.: Untersuchungen über die spezifische Schädlichkeit verschiedener SiO_2-Stäube und Silikatstäube.
Beitr. Silikoseforsch. 26 (1974), 111-262.

34. Robock, K.: Standard Quartz DQ12 5 µm for Experimental Pneumoconiosis Research Projects in the Federal Republic of Germany.
Ann. Occup. Hyg., 16 (1973), 63-66.

35. Robock, K., Klosterkötter, W.: Die phyikalischen Halbleitereigenschaften und die zellschädigende Wirkung der verschiedenen SiO_2-Modifikationen.
Fortschritte der Staublungenforschung, Bd 2. Hrsg. Reploh, H., Einbrodt, H.J.- Dinslaken: Niederrh. Druckerei (1967), 117-123.

36. Rogan, J.M., Rae, S., Walton, W.H.: The National Coal Board's pneumoconiosis field research - an interim review.
Inhaled Particles and Vapours II. Proceedings of an International Symposium, Cambridge, 28. Sept. - 1. Oct. 1965. Ed. by Davies, C.N.- Oxford u.a., Pergamon Press (1967), 493-5o7.

37. Schlipköter, H.-W., Hilscher, W., Pott, F., Beck, E.G.: Investigations on the aetiology of coal workers' pneumoconiosis with the use of PVN-oxide.
Inhaled Particles and Vapours III. Proceedings of an International Symposium, London, 14 - 23 Sept. 197o, Ed. by Walton, W.H.- Old Woking/Surrey: Unwin Brothers Ltd. (197o), 379-39o.

38. Schlipköter, H.-W., Hilscher, W., Gauß, G., Pott, F.: Veränderungen in den Lymphknoten der Ratte nach Gabe von Stäuben, die aus einer menschlichen Silikose-Lunge isoliert worden sind.
Ergebn. Unters. Staub-Silikosebekämpfung im Steinkohlenbergbau, Bd 8.- Verlag Glückauf, Essen (1971), 149-152.

39. Schlipköter, H.-W., Brockhaus, A.: Untersuchung zur Beeinflussung der Silikose.
Fortschr. Staublungenforsch. Hrsg. Reploh, H. und Klosterkötter, W.- Dinslaken: Niederrhein. Druckerei, (1963), 397-413.

4o. Schlipköter, H.-W., Hilscher, W., Gauß, G., Pott, F.: Veränderungen in den Lymphknoten der Ratte nach i.p.-Gabe verschiedener Stäube.
Ergebn. Unters. Staub-Silikosebekämpfung, Bd 8.- Verlag Glückauf, Essen (1971),143-148.

41. Schlipköter, H.-W.: Possibilities of Causal Prophylaxis and Therapy of Pneumoconiosis.
Arch. Environm. Hlth., 21 (197o), 181-191.

42. Schlipköter, H.-W., Brockhaus, A.: Die Hemmung der experimentellen Silikose durch subcutane Verabreichung von Polyvinyl-N-oxid.
Klin. Wschr., 39 (1961), 1182-1189.

43. Schlipköter, H.-W., Brockhaus, A.: Die Wirkung von Polyvinylpyridin auf die experimentelle Silikose.
Dtsch. med. Wschr., 21 (1960), 920-923, 933-934.

44. Seifert, G.: Atmungsorgane. VI. Pneumokoniosen.
Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie. Hrsg. Eder, M. und Gedigk, P.- Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1975), 603-605.

45. Weber, A., Hilscher, W., Schlipköter, H.-W., Steiger, H., Gauß, G.: Ein quantitativer Lymphknotentest. Untersuchungen an Lymphknoten von Wistar-Ratten nach i.p.-Gabe von quarzhaltigen Stäuben und Rutil.
Ergebn. Unters. Staub-Silikosebekämpfung im Steinkohlenbergbau, Bd 9.- Verlag Glückauf, Essen (1973), 145-157.

46. Weller, W.: Rückbildung silikotischer Granulome im Intraperitonealtest an Ratten unter P 2o4 Injektion.
Fortschr. Staublungenforschung. Hrsg. Reploh, H. und Einbrodt, H.J., Bd 2.- Dinslaken: Niederrh. Druckerei (1967), 243-247.

47. Weller, W.:
Inhaled Particles and Vapours V. BOHS Cardiff, Sept. 8.-12.1980. Proc. in press.

48. Wetson, A.J., Black, J., Doig, A.T., Nagelschmidt, G.: Pneumoconiosis in carbon electrode makers.
British J. Ind. Med. (1959), 16-274.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. H.-W. Schlipköter und Herrn Professor Dr. J. Bruch für die freundliche Überlassung des Themas und für die Unterstützung bei den erforderlichen Untersuchungen meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Lebenslauf

Am 17. März 1951 wurde ich in Duisburg als zweite Tochter der Eheleute Helmut und Lieselotte Metz geboren.

Von Ostern 1957 bis Ostern 1961 besuchte ich die katholische Volksschule in Duisburg-Beeckerwerth. Anschließend wechselte ich zum Abtei-Gymnasium Duisburg-Hamborn über.

Im Dezember 1974 legte ich das Abitur am Abendgymnasium der Stadt Duisburg ab.

Vom Sommer-Semester 1975 bis zum Bestehen der dritten Ärztlichen Prüfung im Mai 1981 studierte ich das Fach Humanmedizin an der Universität Düsseldorf.